

**TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA CONDUCTA AGRESIVA:
ESTUDIO DE UN CASO**

JOSE M. VALVERDE CARDENAS *

KEY WORDS: *Schizophrenia — Aggressive Behavior — Psychopharmacologic Treatment.*

PALABRAS CLAVE: *Esquizofrenia — Conducta agresiva — Tratamiento Psicofarmacológico.*

Se estudia un paciente esquizofrénico con conducta agresiva. En él se evalúan, doble ciego, cuatro esquemas terapéuticos utilizando trifluoperazina, carbamazepina, biperideno y placebo. Los resultados se aprecian en función de criterios experimentales y terapéuticos. Se utilizan la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica, la de Impresión Clínica Global y la de Agresividad. Se considera la agresividad como variable dependiente y a los agentes farmacológicos como variables independientes en un diseño experimental de caso único. El control de la conducta agresiva se observa cuando la trifluoperazina es administrada sola. Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en relación con los otros esquemas terapéuticos.

**Pharmacological Treatment Influence over Aggressive
Behavior: One Case Study**

One violently aggressive schizophrenic patient was studied and four therapeutic approaches were evaluated with a double blind method. Trifluoperazine, carbamazepine, biperidene and placebo were used. Results are evaluated in function of experimental and therapeutic criteria. The B.P.R.S., the Global Clinical Impresion and Agressiveness Scales were used. Aggressivity was considered as a dependent variable and pharmacological agents as independent variable in a one case experimental design. Control of the aggressive conduct was found only when trifluoperazine was used as only drug. Statistically significant differences were noticed in relation to the other therapeutic models.

* Médico-Psiquiatra. Dpto. de Niños y Adolescentes, Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".

Introducción

La agresividad es un síntoma y a veces el trastorno fundamental de varias condiciones psiquiátricas y neurológicas; así, puede vérsela en las psicosis, como parte de un trastorno afectivo, en los trastornos de personalidad, en las intoxicaciones agudas o crónicas; puede estar asociada a hipersexualidad o ser manifestación de una disfunción cerebral. Considerando esta diversidad etiológica es que para su tratamiento se han utilizado antipsicóticos, antidepressivos, ansiolíticos, antiandrogénicos, litio, anticonvulsivantes y psicoestimulantes (1, 2, 8, 13, 16, 18, 20, 22).

Con respecto a la conducta agresiva de los enfermos mentales es de particular importancia la que se observa en los esquizofrénicos, conducta que muchas veces determina hospitalización prolongada o, incluso, de por vida, por persistir los síntomas psicóticos y tener una pobre respuesta a los tratamientos farmacológicos en dosis convencionales (6, 23, 26).

Es así como reportes recientes han descrito nuevas posibilidades de tratamiento de pacientes esquizofrénicos violentos, demostrándose que es particularmente útil la asociación de carbamazepina y neurolépticos, ya que es posible controlar la conducta agresiva y reducir la dosis del neuroléptico utilizado (9, 17, 19, 21).

Es en función de estos hallazgos que se realizó la presente investigación para comparar el efecto del

tratamiento farmacológico sobre la conducta agresiva.

Descripción del caso

Paciente adolescente de 17 años, varón, con secundaria incompleta, que es traído al Servicio de Consulta Externa del Departamento de Niños y Adolescentes del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi" por presentar conducta violenta, impulsividad, hostilidad e hiposomnia; inició su enfermedad a los 13 años en forma insidiosa y con curso progresivo, el cuadro se caracterizó por los síntomas antes descritos, asociados a disminución del rendimiento escolar, tendencia al aislamiento, negligencia personal, conducta bizarra, suspicacia, alucinaciones visuales y auditivas, y delusiones de daño y referencia. Ha recibido tratamiento psiquiátrico desde 1981, habiéndole sido indicados antipsicóticos, anticonvulsivantes y ansiolíticos, observándose una pobre respuesta terapéutica, por lo que en 1982 permaneció hospitalizado cuatro meses sin que se observara tampoco mejoría alguna. En 1982 un estudio EEG evidenció la presencia de actividad lenta y ondas epiléptiformes en la región temporal izquierda, alteraciones que en estudios posteriores no se han hecho evidentes, fuera de que el paciente no tiene diagnóstico clínico de epilepsia. En 1984 la tomografía axial computarizada reveló calcificación bilateral de los ganglios basales como único hallazgo, ha-

biendo sido descartadas las causas más frecuentes de tal alteración. El paciente ha recibido tratamiento ambulatorio en el Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi" desde 1983 y ha permanecido en el Servicio de Hospitalización durante toda la investigación.

Instrumentos

Uno de los requisitos de los diseños de investigación de caso único es la observación repetida a través del tiempo, antes del tratamiento y durante el mismo, lo que permite evaluar los efectos de la intervención en el tiempo y, además, comparar la conducta en diferentes condiciones. Especificada la conducta agresiva como variable dependiente, se escogieron los siguientes instrumentos de evaluación:

1. *Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica* (BPRS), escala de evaluación de 18 ítems, cada uno de los cuales tiene 7 puntos de cuantificación. La BPRS ha sido utilizada en numerosos estudios psiquiátricos, especialmente para evaluar la eficacia de psicofármacos, y ha demostrado ser un instrumento confiable y sensible, instrumento que también ha sido empleado para evaluar la conducta de pacientes esquizofrénicos violentos (11, 25);

2. *Escala de Impresión Clínica Global* (CGI) que también ha sido utilizada para evaluar la eficacia farmacológica y cuya validez se ha demostrado tanto con la

BPRS como con otros instrumentos (11);

3. *Escala de Agresividad* (EA), que se utilizó considerando 7 ítems, cada uno de los cuales representa un indicador de la conducta agresiva tal como los describe su autor; esta escala fue transformada a una de tipo Likert que permitió la cuantificación de la conducta agresiva (5);

4. *Escala de Síntomas Secundarios* (ESS), que permite evaluar los síntomas secundarios emergentes y, además, establecer el grado de relación con la medicación que en ese momento se está tomando.

Diseño metodológico

La naturaleza de la investigación determinó la utilización de un diseño experimental de caso único ya que éste permite la evaluación de tratamientos tal como éstos se aplican en la práctica clínica, usando al propio paciente como control. La investigación se inició con un período de evaluación referido como línea base o fase de pre-tratamiento que tuvo dos funciones: en primer lugar, describir el nivel existente de síntomas y, por lo tanto, tuvo una función descriptiva, y en segundo lugar sirvió para predecir el probable nivel de funcionamiento en un futuro inmediato, es decir tuvo una función predictiva. Se hicieron observaciones repetidas a través del tiempo (la unidad temporal de análisis fue de siete días). La línea base fue de cuatro semanas y cada una de las fases experimentales,

en total cuatro, duró el mismo tiempo; cada fase experimental estuvo separada por un breve periodo libre de fármacos (4, 10, 12, 14, 15).

Se consideró como variable dependiente la conducta agresiva y como variables independientes los fármacos. Se utilizaron trifluoperazina y carbamazepina. Una de las fases experimentales correspondió a la administración única de biperideno, ya que esta medicación fue administrada en todas las demás. Las otras fases correspondieron a la administración de trifluoperazina o carbamazepina o a una combinación de ambos fármacos. Las dosis de trifluoperazina variaron entre 40 y 160 mg/día, las de carbamazepina entre 400 y 1,600 mg/día y la de biperideno entre 4 y 16 mg/día; las dosis máximas se alcanzaron en dos semanas y la reducción a la mínima dosis se hizo en cuatro días, seguidos de un periodo de tres días libre de drogas. Adicionalmente, se consideró el uso de biperideno, por si aparecían síntomas extrapiramidales, en dosis que podían variar entre 2 y 16 mg/día; y el uso de diazepam por si se evidenciaba conducta agresiva, en este caso las dosis podían variar entre 20 y 160 mg/día. De requerir esta medicación a dosis máximas se consideraba un cambio de fase, previa reducción gradual de la medicación que en ese momento estaba recibiendo el paciente, actitud dinámica que se mantuvo durante toda la investigación que fue realizada en condiciones de doble ciego.

Durante toda la investigación el paciente fue objeto de observación para el registro de signos y síntomas conductuales, así como de aquellos correspondientes a efectos secundarios; las observaciones se hicieron siempre a la misma hora y por igual periodo. También se consideró conveniente tener exámenes auxiliares de laboratorio antes, durante y al finalizar la investigación, considerando los efectos secundarios (24).

Para el análisis de los datos se hizo uso de la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, así como de análisis de gráficos.

Resultados

Completadas las cuatro fases del diseño experimental se comprobó que la primera fase correspondió a la administración de carbamazepina, la segunda a la administración de biperideno, la tercera a la administración de trifluoperazina y la última a la asociación de carbamazepina y trifluoperazina; en ningún caso fue necesario el cambio de fase, como tampoco fue necesaria la administración de biperideno o diazepam a dosis máximas, haciéndose uso de ellos sólo en forma esporádica.

Los datos obtenidos con la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica se muestran en la Tabla 1 y se grafican en la Figura 1; siete de los items mostraron diferencias significativas al comparar las cuatro fases del diseño experimental.

La Escala de Agresividad, por el contrario, evidenció diferencias

TABLA 1

ESCALA BREVE DE EVALUACION PSIQUIATRICA

	x^2	p
<i>Ansiedad</i>	9.3718	NS
<i>Retraimiento emocional</i>	7.0270	NS
<i>Desorganización conceptual</i>	10.0126	<0.05
<i>Tensión</i>	13.0310	<0.02
<i>Hostilidad</i>	10.0823	<0.05
<i>Suspiciacia</i>	10.3791	<0.05
<i>Falta de cooperación</i>	11.8331	<0.02
<i>Contenido inusual del pensamiento</i>	9.8166	<0.05
<i>Afecto embotado</i>	6.3333	NS
<i>Excitación</i>	3.1666	NS
<i>Desorientación</i>	9.8166	<0.05

TABLA 2

ESCALA DE AGRESIVIDAD

	x^2	p
<i>Agresión directa</i>	17.3027	<0.005
<i>Agresión indirecta</i>	14.9312	<0.01
<i>Irritabilidad</i>	13.7495	<0.01
<i>Negativismo</i>	16.5050	<0.005
<i>Resentimiento</i>	14.1259	<0.05
<i>Sospecha</i>	16.0428	<0.01
<i>Agresión verbal</i>	13.0690	<0.05

TABLA 3

IMPRESION CLINICA GLOBAL

	x^2	p
I C G	10.3647	<0.05

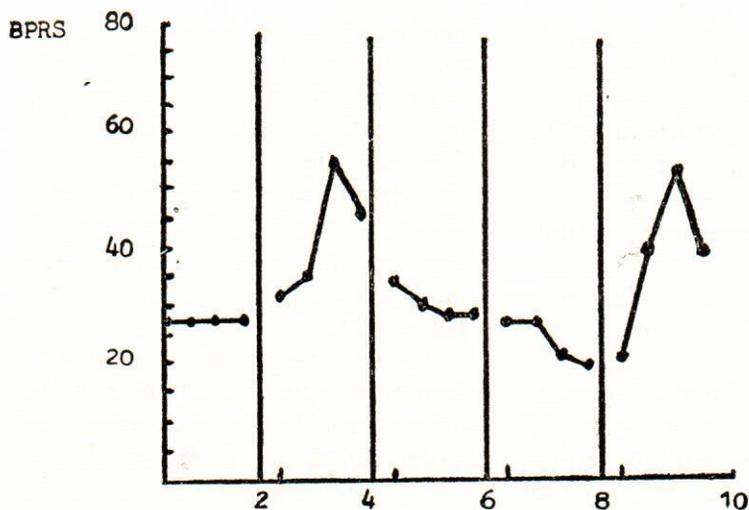


FIGURA 1

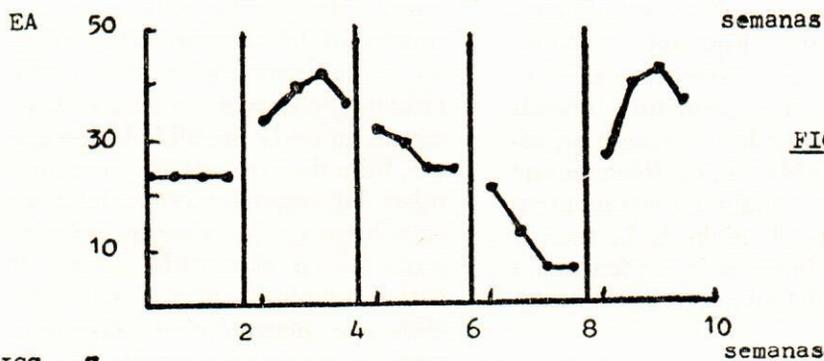


FIGURA 2

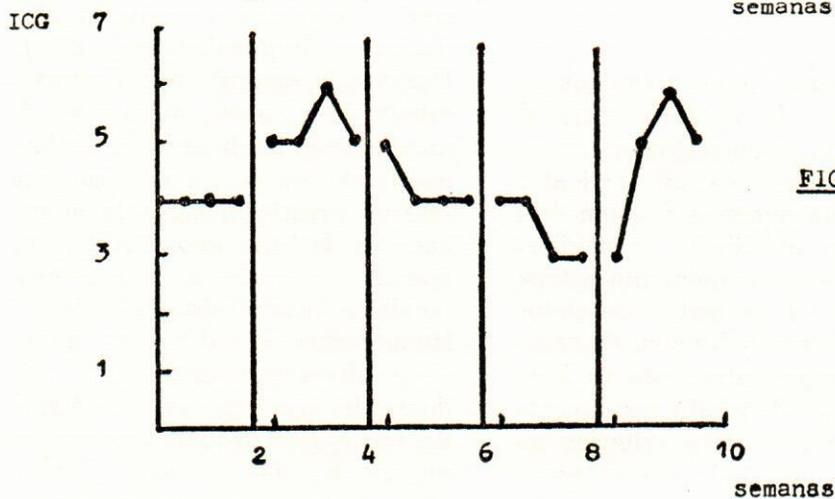


FIGURA 3

significativas en todos sus items, particularmente en los de agresión directa y negativismo; los resultados se muestran y grafican en la Tabla 2 y Figura 2, respectivamente.

La Escala de Impresión Clínica Global dio también diferencias significativas, según puede verse en la Tabla y Figura correspondientes.

De los datos obtenidos con la Escala de Síntomas Secundarios se puede concluir que durante la primera y cuarta fase de tratamiento se hicieron evidentes el estado confusional tóxico, hiperactividad motora, temblor, distonía, sialorrea, náusea y vómito, con una intensidad de moderada a severa y en relación definida a la medicación que el paciente tomaba en ese momento; durante el inicio de la tercera fase se hicieron más evidentes los síntomas distónicos.

Discusión

La investigación estuvo dirigida a establecer la relación entre el tratamiento farmacológico y la conducta observada, en particular la conducta agresiva y cómo ésta variaba en función de la medicación que en ese momento estaba recibiendo el paciente. Los datos se interpretan en función de criterios experimentales, esto es a la comparación de conductas durante la intervención, y a criterios terapéuticos, es decir a evaluar el cambio conductual en su significado clínico (14).

Si bien las características del

cuadro clínico del paciente se ajustan al diagnóstico de esquizofrenia paranoide crónica, es necesario considerar el hallazgo de la calcificación bilateral de los ganglios basales que se ha reportado asociado a síntomas schneiderianos, pensamiento delusional y en los que la respuesta a los neurolépticos es pobre (7).

Durante la primera fase de tratamiento, que correspondió a la administración de carbamazepina únicamente, la condición clínica del paciente empeoró, haciéndose manifiestos los trastornos en el contenido del pensamiento, así como la desorganización conceptual, pudiendo observarse además un incremento de la hostilidad, suspicacia, falta de cooperación y compromiso del sensorio; estos datos no coinciden con las observaciones reportadas en el sentido de que la carbamazepina sola o en combinación con neurolépticos disminuirían la conducta agresiva de los pacientes esquizofrénicos (21). Durante la segunda fase de tratamiento, que correspondió a la administración de biperideno únicamente, la condición del paciente retornó prácticamente a la observada en la línea base. La tercera fase de tratamiento, que correspondió a la administración de trifluoperazina, significó una mejoría en diversos aspectos de la conducta del paciente; esto confirma de una parte los reportes en los que se menciona la necesidad de altas dosis de neurolépticos para el control de la conducta agresiva en pacientes esquizofrénicos (6),

y de otra, en estrecha relación con la primera, que es el nivel sérico de neuroléptico el que estaría relacionado con la reducción de la sintomatología esquizofrénica (26).

La cuarta fase del tratamiento correspondió a la asociación carbamazepina y trifluoperazina, fase en la que la condición clínica del paciente empeoró, observación que, si bien no coincide con algunos reportes en los que se menciona disminución de la conducta agresiva como resultado del efecto *antiklinding* o de otro mecanismo de acción diferente al de su efecto anticonvulsivante, pero no el de uno similar al de los neurolépticos (3, 9, 17, 19, 21), confirma otras observaciones en el sentido de que en casos en los que la carbamazepina es adicionada al tratamiento de pacientes esquizofrénicos que están siendo tratados con altas dosis de neurolépticos, la condición clínica del paciente empeora, desarrollando alucinaciones, agitación, conducta agresiva y confusión; habiéndose postulado una interacción entre la carbamazepina y los neurolépticos,

estos últimos facilitarían el transporte intracelular de la carbamazepina (21).

Conclusiones

1. La trifluoperazina sola disminuye la conducta agresiva y mejora la condición clínica del paciente.

2. La carbamazepina sola incrementa la conducta agresiva y empeora la condición clínica del paciente.

3. La asociación carbamazepina y trifluoperazina incrementa la conducta agresiva del paciente, haciéndose evidentes otros síntomas psicóticos y un estado confusional tóxico.

Resumen

Se intenta evaluar la probable relación entre diferentes esquemas farmacológicos y la conducta agresiva de un paciente esquizofrénico; se hace uso de un diseño de investigación de caso único y se emplean escalas de evaluación psiquiátrica para tal fin; el mejor efecto farmacológico se observó durante la administración del antipsicótico.

REFERENCIAS

1. ALLEN, R. P.; SAFER, D.; COVI L. (1975): "Effects of psychostimulants on aggression". *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 160: 138-145.
2. AZCARATE, C. L. (1975): "Minor tranquilizers in the treatment of aggression", *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 160: 100-107.
3. BALLENGER, J. C.; POST, R. M. (1975): "Carbamazepine in manic-depressive illness: -A new treatment". *American Journal of Psychiatry*, 137: 782-790.
4. BARLOW, D. H.; HERSEN, M. (1973): "Single-Case Experimental Designs Uses in Applied Clinical Research". *Archives of General Psychiatry*, 29: 319-325.
5. BUSS, A. H. (1961): *The psychology of aggression*. Hohn Wiley & Sons, New York.

6. COOPER, S. J.; BROWNE, F. W. A.; McCLEAN, K. J.; KING, D. J. "Aggressive behavior in a psychiatric observation ward". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 68: 386-393.
7. CUMMINGS, J. L. (1985): "Organic Delusions: Phenomenology, anatomical and review". *British Journal of Psychiatry*, 146: 184-197.
8. GROWE, G., CRAYTON, J. W.; KLAS, D.; EVANS, H.; STREZICH, M. (1979): "Lithium in Chronic Schizophrenia". *American Journal of Psychiatry*, 136: 454-462.
9. HAKOLA, H. P. A.; LAULUMAA, A. V. (1982): "Carbamazepine in treatment of violent schizophrenias". *Lancet*, i: 1358.
10. HAYES, S. C. (1981): "Single Case Experimental Design and Empirical Clinical Practice". *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 49: 193-211.
11. HERRMANN, W. M.; SOLL, K. D.; HORN, R. (1981): *Internationale Skalen für Psychiatrie*, Berlin, Beltz Test.
12. HERSEN, M.; BARLOW, D. H. (1976): *Single-case Experimental Designs: Strategies for Studying Behavior Change*. Pergamon Press, New York.
13. ITIL, T. M.; WADUD, A. (1975): "Treatment of human aggression with major tranquilizers, antidepressants, and newer psychotropic drugs". *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 160: 83-99.
14. KAZDIN, A. E. (1978): "Methodological and Interpretative Problems of Single-Case Experimental Designs". *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46: 629-642.
15. KAZDIN, A. E. (1983): "Single-Case Research Designs in Clinical Child Psychiatry". *Journal of the American of Child Psychiatry*. 22: 423-432.
16. LION, J. R. (1975): "Conceptual issues in the use of drugs for the treatment of aggression in man". *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 160: 76-82.
17. LUCHINS, D. J. (1983): "Carbamazepine for the violent psychiatric patient". *Lancet*, i: 766.
18. MONROE, R. R. (1975): "Anticonvulsant in the treatment of aggression". *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 160: 119-126.
19. NEPPE, V. M. (1982): "Carbamazepine in the psychiatric patient". *Lancet*, ii: 334.
20. O'CONNOR, M.; BAKER, H. W. G. (1983): "Depe-medroxy progesterone acetate as an adjunctive treatment in three aggressive schizophrenic patients". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67: 399-403.
21. POST, R. M.; UHDE, T. W.; WOLFF, E. A. (1984): "Profile of clinical efficacy and side effects of carbamazepine in psychiatric illness: Relationship to blood and CSF levels of carbamazepine and its-10, 11- epoxide metabolite", *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Supplementum, 69: 104-120.
22. SHEAR, M. H. (1975): "Lithium in the treatment of aggression". *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 160: 108-118.
23. VIRKKUNEN, M. (1974): "Observations on violence in schizophrenia". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 50: 145-151.
24. WEINTRAUB, M. (1982): "How to critically assess clinical drug trials". *Drug Therapy*, 12: 131-148.
25. YESAVAGE, J. A. (1983): "Inpatient violence and the schizophrenic patient". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67: 353-357.
26. YESAVAGE, J. A.; BECKER, J.; WERNER, P. D.; MILIS, M. J.; HOLMA, C. A.; COHN, R. (1982): "Serum level monitoring of thiothixene in schizophrenia: Acute single-dose levels at fixed doses". *American Journal of Psychiatry*, 139: 174-178.